

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 57134414 A

(43) Date of publication of application: 19.08.82

(51) Int Cl

A61K 9/28

(21) Application number: 56018922

(22) Date of filing: 13.02.81

(71) Applicant: NIKKEN KAGAKU KK

(72) Inventor: FUJITA YUKIMASA
OGAWA KEIZABURO
ODA TSUNERO

(54) PREPARATION OF SUGAR-COATED TABLET

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a very stable sugar-coated tablet without causing the delay of the disintegration or coloring, with time, by coating a drug with a syrup containing a specific high polymeric dextrin as a binder for the syrup.

CONSTITUTION: A drug is coated with a syrup containing a high polymeric dextrin, obtained by hydrolyzing a way

starch, and having an average molecular weight of 100,000W200,000 and a branch content $\leq 50\%$ to give a stable sugar-coated tablet. The amount of the high polymeric dextrin to be used is 0.1V 10wt%, preferably 0.5W5wt%, based on the syrup. The tablet is much stabler than the conventional sugar-coated tablet containing gelatin or gum arabic which is the conventional binder.

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-134414

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/28

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)8月19日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮ 糖衣錠の製造方法

川越市新宿町 5-13-36

⑯ 発 明 者 小田恒郎

秋川市下代継128

⑰ 特 願 昭56-18922

⑱ 出 願 昭56(1981)2月13日

⑲ 出 願 人 日研化学株式会社

⑳ 発 明 者 藤田幸正

東京都中央区築地五丁目 4 番14
号

春日部市上蛭田107-1

㉑ 発 明 者 小川恵三郎

明 細 書

1. 発明の名称

糖衣錠の製造方法

2. 特許請求の範囲

糖衣錠を製造するに際し、ワキシー澱粉を加水分解して得られる、平均分子量10万~200万、分枝含有率50%以下の高分子デkastリンを含むシロップを用いて糖衣を施すことを特徴とする糖衣錠の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、崩壊の遅延及び着色の起らない糖衣錠の製造方法に関する。

従来、糖衣錠を製造する際に使用するシロップには、糖衣層の強度を高めたり、糖錠と薬が層間の粘着力を強めるために、ゼラチン、アラビアゴム等の粘着剤が添加使用されている。しかしながら、これら公知の粘着剤を用いて製造された糖衣錠は、経時的変化によつて崩壊の遅延や着色の起るもので必ずしも満足のできるものではない。

本発明者らは、経時的に崩壊の遅延や着色の起

こらない良質の糖衣錠を製造すべく種々研究した結果、シロップの粘着剤として本発明の先願(特願昭54-127358号、特願昭55-121029号)に係る新規な高分子デkastリンを用いることによりその目的が達成されることを見出した。

本発明は上記の如き知見により完成されたもので、糖衣錠を製造するに際し、ワキシー澱粉を加水分解して得られる平均分子量10万~200万、分枝含有率50%以下の高分子デkastリンを粘着剤として含むシロップを用いて糖衣を施すこととなる糖衣錠の製造方法である。

本発明において使用される高分子デkastリンは新規な物質であり、以下に述べるような方法により製造される。

即ち、ワキシー澱粉にα-アミラーゼを作用させて、その加水分解物(糖化物)の糖液の粘度が換算20w/v%に於いて15~350cps(25°Cに於いて、B型粘度計を使用して測定した値、以下特に説明のない限り同一条件により測定した値とする)を示すようになるまで加水分解(糖化)

表-1

外 観 等	無味、無臭、白色粉末	
平均分子量 ※1	10×10 ⁴ ～200×10 ⁴	
ヨード染色 ※2	赤紫色	
吸 光 度 ※3	+190～+192	
赤 外 吸 収 スペクトル ※4	760cm ⁻¹ (α-1,4-グルカン) 840cm ⁻¹ (α-D-グリコピラノース) 930cm ⁻¹ (α-1,4-グルカン)	
平衡水分量 ※5	相対湿度 60% 75%	水分含有率 11.1～12.6% 13.8～14.5%
粘 度 ※6	平均分子量 20×10 ⁴ 72×10 ⁴ 120×10 ⁴ 152×10 ⁴	粘度 28 cps 85 cps 140 cps 175 cps
溶 解 性	冷水可溶	

を行う。ついで、上記により得られた加水分解物（糖化物）にβ-アミラーゼを作用させて、その加水分解物（糖化物）中に含まれる高分子分解物（単～オリゴ糖類以外の成分）の「分枝含有率」が50%以下になるまで加水分解（糖化）し、所望により当該糖化液から自他公知の方法により高分子区分を分離採取することにより得ることができる。ここに「分枝含有率」とは「β-アミラーゼ手による分解可能分枝含有率」を略称したものであつて、試料（例えばデkastリン）にβ-アミラーゼを限界まで作用させたときに生成するマルトースの重量を試料全重量で除し100倍した値である。

以上の如き方法で製造される高分子デkastリン（糖製品）は、下記表-1に示す様な理化学的性質を有している。

注) 表1： 光散乱法

(参考分野) ジェナル・オブ・コロイド・アンド・インターフェース・サイエンス (Journal of Colloid and Interface Science) vol 43 No 1 (1973)

※2： 試料溶液中へヨードヨウ化カリ (I-KI) 溶液を加、肉眼判定

※3： 日本薬方 (第9改正) 一般試験法 20、旋光度測定法による。

※4： 日本薬方 (第9改正) 一般試験法 19、赤外線吸収スペクトル測定法による。(KBr法)

※5： 25℃で各相対湿度雰囲気中で3週間保存した後の水分含有率。

※6： 各平均分子量を有する糖類加水分解物の20w/w%水溶液を、25℃でB型粘度計を用いて測定

また、本発明において使用される高分子デkastリンについては、糖製品の分枝含有率が50%以下のものであれば如何なる分枝含有率のものでも使用することが可能であるが、分枝含有率の低いものほど製造コストが高くなる反面、それに見

合う効果も等に限られられないので、実験の使用においては分枝含有率の高いもの、即ち、分枝含有率25～50%のものを用いるのがコスト上有利である。更に、これらの高分子デkastリンは、製造段階で生ずる主としてマルトースからなる低分子区分が共存されていても、シロップの結晶剤としてほとんど影響を受けなため、通常、低分子区分の含まれている糖製品のまま用いられる。

本発明で結晶剤として使用される高分子デkastリンは、糖衣工程であればいかなる工程で使ってもよいが、通常、糖錠を保護コーティングした後の下がけの工程で用いられる。

高分子デkastリンの使用量は、従来、シロップに用いられている結晶剤とほぼ同量、即ち、シロップ中にしめる高分子デkastリンの割合が0.1～1.0重量%、好ましくは0.5～5重量%になるようにして用いられる。

本発明における糖衣がけは、通常の方法に従って行われる。以下に本発明の糖衣がけの好ましい方法を一例として示す。まず、ヒドロキシプロピ

ルメタルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、セラック等を用いて被膜に保護コーティングをする。次いで、重合剤として前述の高分子デキストリンを含み、その他に、タルク、沈降炭酸カルシウム等を含有するシロップで下掛けを行う。更に、準シロップを用いて上掛けを行う。最後に、ミツロウ、カルナクバロウ等で艶出しを行う。以上の如き方法によりきれいな襦袢が得られる。

本発明で得られる襦袢は、経時的に腐敗の遅延や着色が起らないため、従来法で得た襦袢に比べて極めて安定である。

以下に、本発明で得られた襦袢の50°C、15日後及び50°C、30日後における経時的な外観、腐敗性の変化について、従来法で得られた襦袢と比較した試験結果を示す。

試験は各項目につき以下の通り行つた。

外観：内服にてひび割れ等の形状変化と着色（黄変等の変色）を観察し、着色については、その判定を以下の通り行う。

一：着色の全く認められないもの。

±：着色の有無の疑わしいもの。

＋：わずかに着色の認められるもの。

++：着色の認められるもの

腐敗性：局法一般試験法の腐敗試験法、田橋またはそのほかの適当な物質で剥皮を施した項により試験する。

試料としては、実施例1及び実施例2で得た襦袢並びに参考例1で得た粗製高分子デキストリン粉末1.5部の代りにゼラチン0.5部及びアラビアゴム1部を用いる以外は実施例1と同様に製造した従来の襦袢を使用した。結果を表-2に示す。

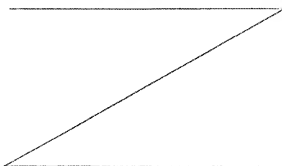


表-2

試験項目 試料		外 観		腐 敗 性
		ひび割れ等	着色	
実施例1の 襦袢	製造直後	艶のある白色	— (白色)	3
	50°C, 15日後	艶あり 変化なし	—	2
	50°C, 30日後	変化なし	±	3
実施例2の 襦袢	製造直後	艶のある白色	— (白色)	3
	50°C, 15日後	艶あり 変化なし	—	3
	50°C, 30日後	変化なし	±	3
従 来 の 襦袢	製造直後	艶のある白色	— (白色)	4
	50°C, 15日後	艶あり 変化なし	+	8
	50°C, 30日後	変化なし	++	9

表-2から明らかな如く、従来の襦袢は50°C、30日の条件下で着色や腐敗の遅延が認められるのに対し、本発明で得られた襦袢は、これらの変化がほとんど認められない。したがって、本発明で得られる襦袢は従来の襦袢に比べて極めて安定である。

以下に本発明の参考例及び実施例を示す。

参考例1

ワキシ-コンスター40gを水60gに攪拌懸濁し、ローアミラーゼ（ネオスピターゼPK）14.4gを添加した後、PHを5.1に調整した。この懸濁液をあらかじめ95°Cに加熱した水100g中へ激しく攪拌しながら加え、90°Cで18分間で昇温した後更に98〜100°Cで20分間加熱した。この反応終了時の溶液の粘度（25°CにてB型粘度計を用いて測定した値）は190cpsであつた。引続きこの反応液を65°Cで冷却し、更にβ-アミラーゼ（β-アミラーゼ#1500）11.4gを加え、65〜70°Cで90分間加水分解反応を行った。反応終了後、再び反応液を95〜100°Cで10分間加熱し、酵素を失活させ、その後冷却する。この反応終了時の溶液の粘度（同上）は101cpsであつた。

この糖化液に水100gを加えて65°Cに冷却した後、粉末粘性炭380gを添加して65°Cで30分間攪拌しながら染色を行った。染色後25°Cで

却し加した後イオン交換樹脂(BK1B:8A20 AP=1:2)を用いて脱塩を行った。精製水溶液を濃縮、乾燥して粗製高分子デkastリン粉末30.0kgを得た。この粉末には8.17%の高分子デkastリンと12.3%のマルトースが含まれており、高分子デkastリンの平均分子量は 10.7×10^4 であり分枝含有率は50%であつた。

実施例2

α-アミラーゼの添加量を21.6gにし、β-アミラーゼの添加量を12.0gにし、イオン交換樹脂として(IR120B:IRA68=1:2)を用いる以外は実施例1と同様に操作して粗製高分子デkastリン粉末33.0kgを得た。この粉末には7.5%の高分子デkastリンと20.2%のマルトースが含まれており、高分子デkastリンの平均分子量は 4.3×10^4 であり、分枝含有率は48%であつた。尚、α-アミラーゼによる加水分解反応終了時の粘度は80 cpsで、β-アミラーゼによる加水分解反応終了時の粘度は40 cpsであつた。

実施例3

た。このものの平均分子量は 3.2×10^4 であり、分枝含有率は40%、また20%濃度の粘度は41 cpsであつた。

実施例1

乳糖、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスター、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを(23:30:36:30:1)の割合で含有してなる直径7mm、重量120gの標錠にヒドロキシプロピルメチルセルロースを1錠当り4gコーティングする。次いで、この錠剤に下記の組成よりなるシロップを用いて錠剤重量が230gになるまで自動錠衣装置を使用して常法により錠衣操作(下掛け)をくり返す。その後、単シロップを用いて錠剤重量が250gになるまで錠衣(上掛け)する。最後に粉末カルナウバロウを施して艶出しを行いきれいな錠衣錠を得る。

シロップの組成(重量部)

シロップ	48
沈降剤炭酸カルシウム	20
タルク	7.5

ワキシ-コーンスターナ4kg、α-アミラーゼ(ネオスビターゼPK)3.6gを水5.0gに懸濁しPHを5.5に調整する。この懸濁液を、あらかじめ95°Cに加熱しておいた熱水10g中へ懸し、攪拌しながら加え、90~95°Cで60分間加水分解(液化)を行った。得られた液化液の粘度は45 cpsであつた。この液化液を65°Cで冷却し、PHを5.0に調整する。ついでこの液にβ-アミラーゼを1500を1.2g加え、65~70°Cで180分間加水分解(糖化)した。反応終了後、糖化液を98~100°Cで30分間加熱して糖質を失活させ、その後水で冷する。ついで反応液を3~5°Cに保ちながら、冷メタノールを攪拌下で等容量加え、一夜放置して沈澱を析出させる。上澄液をデカンテーションにより除去し、沈澱を50%(容量)メタノールで洗浄する。この沈澱を水15gに溶解し、溶解液に活性炭20gを加え脱色した後イオン交換樹脂(IR4410:IR120B=2:1)を用いて脱塩を行い、炭に液を濃縮、乾燥して白色の高分子デkastリン粉末2.5kgを得

糖化ナタン 1

実施例1で得た粗製高分子

デkastリン粉末 1.5

水 2.2

実施例2

実施例1で得た粗製高分子デkastリン粉末の代わりに実施例2で得た粗製高分子デkastリン粉末を用いる以外は実施例1と同様に操作してきれいな錠衣錠を得る。

実施例3

塩化ジフェニドールを25%含有する錠径6mm、重量73gの標錠にヒドロキシプロピルメチルセルロースを1錠当り4gコーティングする。次いで、この錠剤に下記の組成よりなるシロップを用いて錠剤重量が162gになるまで自動錠衣装置を使用して常法により錠衣操作(下掛け)をくり返す。その後、単シロップを用いて錠剤重量が180gになるまで錠衣(上掛け)する。最後に粉末カルナウバロウを施して艶出しを行いきれいな錠衣錠を得る。

シロップの組成(重量部)

シロップ	48
沈降阻障カルシウム	20
タルタ	7.5
酸化サチン	1
参考例1で得た粗製高分子	
デキストリン粉末	1.5
水	22

この懸衣錠につき、外觀と崩壊性を前述の方法により試験したところ、50°Cで30日保存後も着色、崩壊の遅延はほとんど認められなかった。

実施例4

参考例1で得た粗製高分子デキストリン粉末の代わりに参考例3で得た高分子デキストリン粉末を用いる以外は、実施例3と同様にしてきれいな懸衣錠を得る。

この懸衣錠につき、外觀と崩壊性を前述の方法により試験したところ、50°Cで30日保存後も着色、崩壊の遅延はほとんど認められなかった。

特許出願人

日新化学株式会社